

## Administración prolongada de voriconazol y la probable inducción de carcinoma espinocelular

### *Prolonged administration of voriconazole and the probable induction of squamous cell carcinoma.*

Velázquez-González MJ<sup>1</sup>, Arellano I<sup>2</sup>, Pérez-Alfonzo R<sup>4</sup>, Bonifaz A<sup>3</sup>

En los últimos años se ha incrementado la población en riesgo de infecciones micóticas graves, además de que el panorama de las micosis invasivas ha cambiado. Existen múltiples antimicóticos sistémicos con espectros variables y algunos limitados con poca acción antifúngica, además de efectos adversos variados. El voriconazol es un triazol de segunda generación derivado del fluconazol, con mayor espectro antifúngico. Aunque tiene acción antimicótica *in vitro* contra varias especies de hongos, sólo lo aprobó la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos en 2002 para el tratamiento de aspergilosis invasivas y otras infecciones micóticas por *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium spp*, candidemia en pacientes no neutropénicos; además de tener otras indicaciones no aprobadas. Su mecanismo de acción es inhibir por medio de la 14- $\alpha$ -demetilasa, dependiente del CYP450, la síntesis del ergosterol. Las dosis recomendadas son 6 mg/kg IV cada 12 horas por dos dosis, seguidas de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas, mientras que para la vía oral las dosis recomendadas son 200 mg cada 12 horas para pacientes con peso mayor a 40 kg y 100 mg cada 12 horas para pesos menores a 40 kg.<sup>1</sup> Los efectos adversos más relacionados son alteraciones visuales (21%), elevación de transaminasas (16%), exantema cutáneo (7%) y fotosensibilidad en menor porcentaje, para nuestro análisis es útil resaltar este último efecto.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefa del Servicio.

<sup>3</sup> Micología.

Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

<sup>4</sup> Director del Curso de Posgrado de Dermatología, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas, Caracas, Venezuela.

Recibido: enero 2016

Aceptado: abril 2016

#### Correspondencia

Dra. María José Velázquez González

Dr. Balmis 148

06726 Ciudad de México

majovelg@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Velázquez-González MJ, Arellano I, Pérez-Alfonzo R, Bonifaz A. Administración prolongada de voriconazol y la probable inducción de carcinoma espinocelular. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):364-367.

En 2001 se propuso una acción parecida a la de los retinoides, porque la fotosensibilidad derivada de la administración de éstos es similar a la padecida por los pacientes en tratamiento con voriconazol. Una hipótesis sugiere que éste inhibe procesos metabólicos de la vitamina A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ciertos retinoides. Por ejemplo, en un reporte de Denning y colaboradores,<sup>3</sup> tres pacientes previamente tratados con voriconazol tuvieron concentraciones plasmáticas elevadas de 13-cis ácido retinoico, con normalización de las mismas tras el término del tratamiento, lo que indica de manera clara la acción del antimicótico en la aparición de la fotosensibilidad.<sup>3</sup> Ésta aparece en áreas fotoexpuestas y puede manifestarse como queilitis, dermatitis exfoliativa, pseudoporfiria cutánea tarda y lesiones similares a lupus eritematoso discoide, mismas que son reversibles al suspenderlo. También se han reportado cambios pigmentarios relacionados con la fotoexposición, lo que sugiere fotoenvejecimiento acelerado y fotodaño crónico.<sup>2-3</sup> Otra hipótesis sugiere que el metabolito N-óxido absorbe la radiación ultravioleta entre los rangos UVB y UVA, y actúa como cromóforo para la fototoxicidad.<sup>2</sup> En una serie de Goyal y su grupo encontraron que los pacientes que tuvieron fototoxicidad tenían concentraciones plasmáticas de N-óxido hasta 1.5 veces mayores que los pacientes que no la tenían.<sup>4</sup>

Existen varias comunicaciones de carcinomas espinocelulares asociados con la administración de voriconazol en pacientes inmunodeprimidos por diversas situaciones. Los reportes en cuanto al tiempo de tratamiento, así como las dosis y concentraciones plasmáticas son variables; en la mayor parte de estos estudios los eventos fototóxicos ocurrieron en pacientes en tratamiento durante seis semanas o más; la mayoría de éstos recibían tratamiento ambulatorio, lo que sugiere mayor exposición solar. La fotocarcinogénesis relacionada con la administración de voriconazol se describió en 2007 con 18 casos reportados hasta 2010, más los reportes aislados a la fecha.

A diferencia del carcinoma espinocelular que afecta a la población general, en estos casos se trata de carcinomas espinocelulares múltiples relacionados con el fotodaño crónico y los cambios relacionados con éste, pero sobre todo por el efecto fototóxico; este fenómeno sobrevino después de un tiempo de exposición promedio de 26 semanas durante el primer año de tratamiento con voriconazol; durante el segundo año, las lesiones persistían, además de que aparecieron léntigos y queratosis actínicas, que también se asocian con fotodaño crónico, y hay que insistir en que estas últimas son precursoras de carcinoma espinocelular, mientras que el diagnóstico de carcinoma espinocelular se realizó 34 a 36 meses después de iniciar el tratamiento.<sup>5</sup> En resumen, el daño ocurriría en la siguiente secuencia: a partir de las primeras seis semanas y meses aparecen datos de fototoxicidad, durante el segundo año aparecen lesiones pigmentarias y premalignas y en el tercer año se diagnostica la mayor parte de los carcinomas espinocelulares.

La inmunosupresión crónica y el tratamiento de quimioterapia predisponen a la aparición de cáncer de piel no melanoma, más el daño ultravioleta y la administración asociada del voriconazol son factores de riesgo del mismo; incluso se cree que éste no sólo es detonante al causar fototoxicidad, sino que puede ser promotor del daño actínico y aparición de cáncer de piel.<sup>2,5</sup>

Existe controversia acerca de si las dosis plasmáticas acumuladas o el tiempo de exposición al fármaco son los causantes directos de la fototoxicidad y la aparición de carcinoma espinocelular. Soler-Palacín y colaboradores describen la relación entre la dosis recibida de voriconazol con la existencia o no de efectos adversos derivados de la toxicidad del fármaco, sobre todo a partir de concentraciones plasmáticas mayores a 5.5 mg/L.<sup>6</sup> Mientras que Hansford y colaboradores sugieren que estos efectos se deben más a la res-

puesta idiosincrática relacionada con el país de residencia, con altos índices de radiación solar, porque en su reporte estos pacientes originarios de Australia, por ende, con mayor radiación solar, tuvieron exantema cutáneo tras una mínima exposición, con concentraciones plasmáticas de voriconazol menores al rango terapéutico.<sup>7</sup> Contrario a esto, Bernhard y su grupo encontraron una relación estadísticamente significativa para la aparición de fototoxicidad en niños tratados con voriconazol que tenían dosis mayores a 6 mg/kg cada 12 horas, sugiriéndolo como factor de riesgo independiente.<sup>8</sup>

Los pacientes inmunosuprimidos, sobre todo los sometidos a trasplantes renales o pulmonares con tratamiento inmunosupresor, no sólo son susceptibles a invasiones micóticas graves, sino que tienen mayor riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma de 5% (incluso 10-27%) en dos años y de 40 a 60% en 10 a 20 años. Afecta sobre todo a pacientes masculinos, de edad avanzada y que viven en áreas de alta radiación UV. En un estudio retrospectivo de 2012 fue imposible determinar si la administración prolongada de este antimicótico es la causa principal de cáncer de piel no melanoma, porque al tomar en cuenta variables como la función inmunológica, administración de otros fármacos inmunomoduladores, perfiles específicos del huésped, exposición a radiación UV, entre otros factores de riesgo, éstos también pueden estar directamente implicados. Sin embargo, la alta frecuencia de reportes recientes que relacionan al voriconazol con el cáncer de piel no melanoma, principalmente carcinomas espinocelulares multifocales, altamente agresivos, con alto poder de recurrencia y metástasis, nos da un motivo de alarma, obligándonos a tener mucha cautela al administrar este fármaco a pacientes adultos inmunosuprimidos, de fototipos claros, con alta exposición solar, por periodos mayores a seis a nueve meses.<sup>9</sup>

En un estudio retrospectivo realizado por Singer y colaboradores encontraron que el voriconazol se asocia con un riesgo mayor de incluso 2.6 veces de carcinoma espinocelular en pacientes postrasplantados de pulmón, con efecto dosis-dependiente. Además, por cada ocho semanas de exposición a 200 mg cada 12 horas de antimicótico, el riesgo de carcinoma espinocelular se incrementa 6%, mientras que 46% de los pacientes postrasplantados de pulmón padecieron carcinoma espinocelular cinco años después del trasplante, comparado con 18% de pacientes postrasplantados que no estuvieron expuestos a éste, con riesgo absoluto de 28%. Esta cohorte mostró incidencia acumulada de 30% a cinco años y de 46% a 10 años, con tiempo promedio de la aparición del carcinoma espinocelular de 3.6 años.<sup>10</sup> En reportes recientes el riesgo asociado de la administración de voriconazol con la aparición de carcinoma espinocelular en pacientes postrasplantados de pulmón es de incluso 73%, relacionado con la dosis, porque por cada 30 días más de la dosis estándar de 200 mg dos veces al día, el riesgo aumenta incluso 3%.<sup>11</sup>

Por todo esto sugerimos que por su efecto adverso de fototoxicidad, el voriconazol debe prescribirse con mucha precaución en pacientes con factores predisponentes (pieles blancas, exposición solar frecuente e inmunosupresión) en el tratamiento crónico de micosis invasivas, debido al riesgo aumentado de cáncer de piel no melanoma.

## REFERENCIAS

1. Pearson M, Rogers P, Cleary J, Chapman S. Voriconazole: A new triazol antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003;37:420-432.
2. Cowen E, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:31-37.

3. Denning DW, Griffiths CE. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:648-653.
4. Goyal RK, Gehris RP, Howrie D, et al. Phototoxic dermatoses in pediatric BMT patients receiving voriconazole. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1325-1328.
5. Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associates with voriconazol. *Médecine et maladies infectieuses* 2011;41:639-645.
6. Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:700-706.
7. Hansford JR, Cole C, Blyth CC, Gottardo NG. Idiosyncratic nature of voriconazole photosensitivity in children undergoing cancer therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1807-1809.
8. Bernhard S, Lang KK, Amman RA, et al. Voriconazole-induced phototoxicity in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:769-771.
9. Clancy CJ, Hong Nguyen M. Long-term voriconazole and skin cancer: Is there cause for concern? *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:536-543.
10. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:694-699.
11. Mansh M, Binstock M, Williams K, et al. Voriconazole exposure and risk of cutaneous squamous cell carcinoma, *Aspergillus* colonization, invasive aspergillosis and death in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2016;16:262-270.